

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1921-1922.

N° 157

CONSIDÉRATIONS SUR L'EMPLOI
DU
CYANURE DE MERCURE EN THÉRAPEUTIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Juillet 1922

PAR

Pierre DUMÊMES

Né à Lugaut-Retjous (Landes), le 22 Novembre 1891.

Examineurs de la Thèse	{	MM. ARNOZAN, professeur.....	Président.
		MOUSSOUS, professeur.....	Juges.
		BARTHE, professeur.....	
		GREYX, agrégé.....	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

BORDEAUX
Imprimerie Victor CABBETTE
91, Cours de la Marne, 91

1922



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1921-1922.

N° 157

CONSIDÉRATIONS SUR L'EMPLOI
DU
CYANURE DE MERCURE EN THÉRAPEUTIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Juillet 1922

PAR

Pierre DUMÊMES

Né à Lugaut-Retjous (Landes), le 22 Novembre 1891.

Examineurs de la Thèse	{	MM. ARNOZAN, professeur.....	Président.
		MOUSSOUS, professeur	Juges.
		BARTHE, professeur	
		CREYX, agrégé	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

BORDEAUX
Imprimerie Victor CABBETTE
91, Cours de la Marne, 91

1922



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANELONGUE, BADAL, JOLYET, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS

MM.			MM.
Clinique interne.....	ARNOZAN.	Médecine expérimentale...	FERRÉ.
Clinique externe.....	CASSAËT.	Clinique ophtalmologique.	LAGRANGE.
Pathologie et thérapeuti-	CHAVANNAZ.	Clinique chirurgicale infan-	DENUCÉ.
que générales.....	VILLAR.	tile et orthopédie.....	BEGOUIN.
Clinique d'accouchements.	CRUCHET.	Clinique gynécologique....	
Anatomie Pathologique et	RIVIERE.	Clinique médicale des ma-	MOUSSOUS.
microscopie clinique....	SABRAZÈS.	ladies des enfants.....	DENIGÈS.
Anatomie.....	PICQUE.	Chimie biologique et mé-	SIGALAS.
Anatomie générale et his-	G. DUBREUIL.	dicale.....	
tologie.....	PACHON.	Physique pharmaceutique.	LE DANTEC.
Physiologie.....	AUCHE.	Médecine coloniale et clinique des	W. DUBREUILH.
Hygiène.....	VERGER.	maladies exotiques.....	POUSSON.
Médecine légale et déon-	BERGONIE.	Clinique des maladies cuta-	ABADIE.
tologie.....	CHELLE.	nées et syphilitiques.....	
Physique biologique et clinique d'élec-	BEILLE.	Clinique des maladies des	MOURE.
tricité médicale.....	DUPOUY.	voies urinaires.....	BARTHE.
Chimie.....	MANDOUL.	Clinique des maladies nerve-	
Botanique et matière médicale.....		uses et mentales.....	
Pharmacie.....		Clinique d'Oto-rhino-laryn-	
Zoologie et parasitologie.....		gologie.....	
		Toxicologie et hygiène	
		appliquée.....	

MM. PRINCETEAU, GUYOT, LABAT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			MM.
Anatomie et embryologie {	N....	Médecine générale.....	LEURET.
Histologie.....	N....		DUPERIE.
Physiologie.....	LACOSTE (chargé).		CREYX.
Anatomie pathologique...	DELAUNAY.	Maladies mentales.....	MICHELEAU.
Parasitologie et Sciences	MURATET.	Médecine légale.....	PERRENS.
naturelles.....	R. SIGALAS (chargé)		LANDE.
Physique biologique et mé-	N....	Chirurgie générale.....	ROCHER.
dicale.....	RÉCHOU.		DUVERGEY.
Chimie biologique et médi-	N....	Obstétrique.....	PAPIN.
cale.....	PETGES.		PERY.
Médecine générale.....	CARLES (J.).	Ophtalmologie.....	FAUGERE.
	MAURIAÇ.	Pharmacie.....	TEULIERES.
			N...

CHARGÉS DE COURS

Cours de Clinique dentaire.....	MM. CAVALIÈ.
Cours complémentaire de Thérapeutique et Pharmacologie.....	CARLES.
Cours complémentaire de Médecine opératoire.....	VENOT.
Cours complémentaire d'Accouchements.....	PÉRY.
Cours complémentaire d'Ophtalmologie.....	CABANNES.
Cours complémentaire de Puériculture.....	ANDERODIAS.
Cours complémentaire de Climatologie et Hydrologie médicale.....	SELLIER.
Cours complémentaire de Démonstrations et Préparations pharmaceut.	LABAT.
Cours complémentaire de Chimie.....	RANGIER.
Cours complémentaire de Vénérologie.....	PETGES.
Cours complémentaire de Pathologie interne.....	MAURIAÇ.
Cours complémentaire de Pathologie externe.....	GUYOT.
Cours complémentaire d'Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés	
du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.....	ROCHER.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation profession ^{na}	GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MA CHÈRE MÈRE

Arrivé au terme de mes études, il est de mon devoir d'apporter en tête de mon travail, un hommage ému de tendre reconnaissance et de pure affection filiale à ma tendre mère, la plus douce et la meilleure entre toutes les mères, qu'une mort cruelle vient tout récemment d'arracher à mon admiration et à mon amour.

A MON FRÈRE DANIEL

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR X. ARNOZAN

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MES JUGES

A TOUS MES MAÎTRES

Au moment de quitter la Faculté de Médecine de Bordeaux, il est de mon devoir d'apporter ici l'hommage de ma profonde reconnaissance à tous mes Maîtres qui m'aidèrent avec tant de patience et de sollicitude dans cette science et cet art d'observer et de guérir.

Je prie tout particulièrement Monsieur le Professeur Arnosan de bien vouloir accepter l'hommage respectueux de toute mon admiration et de toute ma gratitude pour le grand honneur qu'il m'a fait d'accepter la présidence de cette thèse.

Je prie Monsieur le Professeur agrégé Pelges de bien vouloir accepter tous mes remerciements pour les conseils éclairés et affectueux qu'il m'a donnés pendant l'élaboration de ce travail.

CONSIDÉRATIONS SUR L'EMPLOI DU CYANURE DE MERCURE EN THÉRAPEUTIQUE

CHAPITRE PREMIER

Historique.

Entré timidement dans la thérapeutique moderne, le cyanure de mercure semble devoir prendre une place prépondérante, gagnant peu à peu la confiance des praticiens qui parfois l'attaquèrent avec le plus de violence.

Il y a une soixantaine d'années à peine, Parent Duchatelet tenta d'employer comme médicament antisyphtique le cyanure de mercure administré à faibles doses par voie buccale; mais les déceptions l'emportèrent sans doute sur ses espérances, car il délaissa bien vite cette méthode. En 1874, un médecin anglais, Cullingworth, l'employa sous forme d'injections hypodermiques; il publia les heureux résultats qu'il pût obtenir, engageant ainsi de nombreux médecins de tous pays à l'essai de ce procédé. En Autriche, Sigmund, dès 1876, se déclara l'adversaire de la méthode hypodermique, tandis qu'en Allemagne, Mandelbaum et Güntz, de 1878 à 1880, l'adoptèrent avec enthousiasme; ce dernier, cependant, publia quelques cas d'intoxication.

Galezowski en France, en 1882, après une expérimentation sérieuse sur les lapins, employa le cyanure de mer-

cure et traita par injections intramusculaires de nombreux cas de syphilis oculaire, avec succès. Grockoroff, en Russie, publia, en 1885, les heureux résultats obtenus avec le cyanure de mercure dans le district de Yamburg, rapportant 47 cas traités avec succès par injections sous-cutanées.

Mais la méthode hypodermique ou intramusculaire étant douloureuse et l'adjonction de cocaïne au cyanure constituant une nouvelle cause d'intoxication, M. Abadie, dès 1890, eut l'idée d'employer la voie endoveineuse ; après de nombreuses recherches, toutes concluantes, il injecta dans les veines des malades, atteints de manifestations oculaires de syphilis, un centimètre cube d'une solution à 1 p. 100. Il ne publia ses résultats qu'en 1895, abandonnant ainsi à un médecin italien, Bacelli, la priorité d'une méthode reconnue depuis comme des plus actives et des plus sûres.

En 1901, l'emploi du cyanure de mercure s'étant divulgué, M. Léon Muller l'étudia dans la thèse qu'il présenta devant la Faculté de Paris. Ses conclusions sont très affirmatives : il croit à l'innocuité du traitement par injection intramusculaire. La méthode endoveineuse n'ayant pas encore, à cette époque, gagné tous les suffrages ; sur 1261 injections, il n'a relevé que cinq cas d'intoxication bénigne ; il déclare notamment : « Beaucoup de nos syphilitiques avaient des dents déchaussées, du tartre en grande quantité, des chicots, ce qui devait mettre la muqueuse buccale en état de moindre résistance et cependant nous n'avons pas observé, chez eux, de phénomènes de stomatite ou de gingivite grave. »

Nous serons beaucoup moins affirmatifs, et l'objet de notre travail est, essentiellement, de mettre les praticiens en garde contre une confiance aveugle en l'innocuité du cyanure de mercure, dont les propriétés curatives sont remarquables, mais dont l'emploi peut parfois réserver de désagréables surprises qu'il est utile de connaître et

qu'il faut au moins tâcher de prévenir dans la mesure possible.

Nous allons donc envisager le cyanure de mercure, employé aux doses thérapeutiques normalement efficaces; après un examen sommaire de l'emploi toujours plus fréquent de ce médicament, nous allons présenter quelques observations typiques d'accidents idiosyncrasiques survenus au cours du traitement, accidents remarquables par leur brusque apparition, leur intensité parfois troublante lorsque l'on compare leur gravité à la minime quantité de sel injecté dans l'organisme. Nous tirerons de ces faits nos conclusions les plus logiques ; notre dessein n'étant pas de nier les pouvoirs curateurs remarquables de ce médicament, mais uniquement d'en faire connaître des effets heureusement rares mais parfois très graves.

CHAPITRE II

Le Cyanure de mercure. — Son emploi en thérapeutique.

Le cyanure de mercure est un sel se présentant sous la forme de longs prismes blancs, anhydres, efflorescents, sans odeur, d'une saveur métallique nauséuse, solubles dans huit parties d'eau froide, dans deux parties d'eau bouillante, dans vingt parties d'alcool et quatre de glycérine. On l'obtient en faisant réagir l'oxyde rouge mercurique sur le bleu de prusse, en présence d'eau et à la température d'ébullition (L. Muller). Il est inaltérable à l'air et à la lumière, mais est décomposé par la chaleur. La solution à 1 p. 100, ordinairement employée, ne coagule pas le blanc d'œuf, est sans action sur les albumines et ne présente aucun pouvoir hémolysant.

| On n'est pas bien d'accord sur le sort du cyanure de mercure introduit dans le corps ; d'après Bouchardat, il doit se décomposer au contact des chlorures alcalins et donner naissance à une certaine quantité de bichlorure de mercure. M. Varet, s'appuyant sur les données de M. Berthelot, prétend que les chlorures en solution étendue n'exercent à froid aucune action notable sur le cyanure, même l'acide chlorhydrique seul en solution étendue n'agit pas sur le cyanure de mercure. En présence des chlorures, l'acide chlorhydrique déplace et met en liberté une certaine quantité d'acide cyanhydrique, formant une dose équivalente de sublimé. Il est probable qu'au contact

des chlorures dont est imprégné l'organisme, le cyanure de mercure se décompose et donne du sublimé (L. Muller)

Le cyanure de mercure occupe une place de plus en plus grande dans la thérapeutique moderne. Nous ne parlerons que très brièvement de son emploi, comme antiseptique, à la dose de 0,5 à 0,10 pour 1.000. Il a remplacé le sublimé sans provoquer un plus grand nombre de cas d'intoxication. L'accident le plus fréquent, en usage externe, vient d'un usage immodéré comme antiseptique obstétrical, où il semble cependant moins nocif que le sublimé.

Comme médicament interne, il est surtout employé contre les manifestations syphilitiques, à la dose journalière chez l'adulte de un centimètre cube d'une solution à 1 p. 100 ; utilisé plus rarement chez les nouveau-nés à la dose de un milligramme de sel dilué dans un centimètre cube de sérum. Nous trouvons, en effet, dans un Compte-rendu de la Société de Pédiatrie du 21 juin 1921, un exposé de cette méthode. M. G. Blechmann a traité avec le cyanure de mercure en injections intraveineuses quotidiennement un nourrisson de trois mois suivi par M. de Lapersonne, pour irido-choroïdite bilatérale ; il fit une série de 17 injections consécutives, soit dans les jugulaires, soit dans les veines épicroïdiennes, à la dose indiquée plus haut (1 milligramme de sel dilué dans 1 centimètre cube de sérum) ; pas d'incidents ; bons résultats ; méthode active, souple.

On emploie le cyanure de mercure en injections intramusculaires, mais plus couramment maintenant, en injections intraveineuses ; celles-ci ne se sont pas montré plus nocives que les premières depuis bientôt trente ans qu'elles sont entré dans la pratique courante ; nous verrons, durant l'exposé de cette étude, que les critiques les plus acerbes contre ce traitement furent les moins justifiées.

Le cyanure de mercure est utilisé et peut être utile à toutes les périodes de la syphilis. Mon excellent maître, M. le Professeur Petges, conseille de toujours commencer un traitement spécifique de syphilis floride par une série d'injections de cyanure de mercure, afin de « blanchir » les lésions avant de les attaquer par un sel trop actif qui amènerait presque fatalement une réaction d'Erxheimer trop marquée, c'est-à-dire une réactivation trop vive de la marche des lésions.

On obtient également d'excellents résultats dans les cas de néphrite d'ordre spécifique ; le rein, en effet, se montre particulièrement tolérant à l'égard du cyanure de mercure, tandis qu'il réagit très dangereusement, dans ce cas particulier, à l'égard des autres composés mercuriels ou arsenicaux.

En syphilis nerveuse, l'effet est plus discutable ; du reste, les praticiens sont loin d'être d'accord à ce sujet. Nous avons retrouvé dans nos recherches bibliographiques, de nombreuses discussions soutenues à la Société de Neurologie ; nous retiendrons l'opinion autorisée de M. Babinski, comparant les tabétiques traités et bien traités à d'autres non traités et constatant que chez les premiers l'affection s'est montrée moins sévère. Cependant, dans ces affections, de nombreux praticiens préfèrent le calomel ou l'huile grise au cyanure de mercure.

On a essayé, en neurosyphiligraphie, d'utiliser les injections intrarachidiennes des différents médicaments. M. le Dr Alvarez Sainz de Aja, a exposé les résultats qu'il a ainsi obtenus ; le cyanure de mercure fut délaissé comme trop dangereux. Dans un cas, en effet, une malade mourut après une injection intrarachidienne de 5 milligrammes de ce sel, huit heures après l'opération. A l'autopsie, on constata une congestion très marquée des méninges encéphaliques et médullaires.

Mais les effets les plus remarquables, dus au cyanure de mercure, sont contrôlés sans conteste en ophtalmologie.

Le médicament se montre principalement actif dans les lésions syphilitiques vasculaires, agissant plus sûrement et plus rapidement que tout autre médicament.

MM. Blum et Schwab, tout récemment, ont fait connaître l'action remarquable du cyanure de mercure dans certaines affections pathologiques d'une étiologie plus ou moins obscure où la syphilis entre, sans doute, pour une grande part. Ces auteurs ont exposé l'action diurétique de ce médicament ; nous résumerons leurs conclusions très rapidement : l'action diurétique, chez le sujet normal, se manifeste, quelques heures après le traitement, par une diurèse passagère. Chez certains malades, l'injection détermine une diurèse considérable survenant après deux ou trois heures et durant cinq à dix heures ; le volume des urines peut atteindre sept à huit litres : c'est dans l'hydropisie d'origine cardiaque où les traitements usuels ont échoué que les succès sont parfois les plus évidents. Dans l'ascite de la cirrhose du foie, on a pu également obtenir des diurèses parfois considérables. En effet, devant la Société Médicale de Montpellier, MM. Ducamp, Carrien, Gueit et Boulet ont présenté, le 19 mai 1922, deux cirrhotiques de Laënnec guéris par un traitement mercuriel ; on avait employé chez un malade le cyanure de mercure par voie endoveineuse, le sirop de Gibert chez le second.

Le cyanure de mercure a pu donner les meilleurs résultats dans les différentes manifestations de l'infection syphilitique, alors que grand nombre d'autres médicaments avaient déjà échoué. Nous avons pu vérifier les effets absolument remarquables des injections de cyanure de mercure dans un cas de diabète à réaction de Bordet-Wassermann nettement positive.

Nous croyons très intéressante l'observation suivante, prise à la clinique de Dermatologie :

C... Jeanne, 66 ans, traitée depuis 3 mois pour diabète, par le Docteur P..., qui lui a conseillé très judicieusement de venir

au dispensaire à cause de ses antécédents syphilitiques. La réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive. La malade souffre de la gorge et se plaint de céphalées nocturnes, elle accuse une lassitude continuelle, une faiblesse générale. Les urines contiennent 0,05 d'albumine et 15 gr. de sucre par litre. On commence le traitement par injections intraveineuses de cyanure de mercure, malgré la présence de l'albumine qui peut bien être d'origine génitale. La malade supporte très bien le traitement. Après 10 injections, le sucre a complètement disparu et la malade se trouve très sensiblement améliorée ; elle peut reprendre son travail après un arrêt de trois mois.

M. le Professeur Petges, dont l'autorité sur la question est bien connue, a bien voulu nous communiquer son opinion personnelle sur l'emploi du cyanure de mercure en thérapeutique. Surpris des inconvénients, surtout de la douleur, provoqués par les injections intramusculaires ou sous-cutanées de biiodure de mercure et de benzoate de mercure, M. Petges a presque complètement cessé de les employer depuis 1907, et a donné la préférence au cyanure de mercure chaque fois que les malades pouvaient se déplacer tous les jours ou tous les deux jours. Il considère qu'indépendamment de sa qualité de médicament indolore par voie intraveineuse, il est le plus actif des composés mercuriels contre les lésions nerveuses et en particulier contre le tabès, opinion soutenue par les neurologistes et les oculistes, et dont il a pu vérifier la valeur.

La tolérance des injections intraveineuses de cyanure de mercure aux doses de un à deux centigrammes par jour ou tous les deux jours est presque constante, d'après l'expérience de M. Petges. Ce dernier n'a observé en quinze ans que quelques cas rares d'intolérance ; encore, lui semble-t-il, ces cas étaient évitables : on ne les observe que si l'on commence par des doses de un à deux centigrammes au lieu de commencer par un quart ou un demi

centigramme et de n'arriver que progressivement à la dose thérapeutique cherchée.

Après ce rapide exposé de l'emploi très justifié du cyanure de mercure en thérapeutique, nous allons étudier les accidents inhérents et imputables directement à ce dernier, ne parlant pas de tout accident provoqué par une faute opératoire quelconque, faute d'asepsie suffisante, erreurs de doses ou autres..., mais uniquement d'accidents survenus brusquement, sans raison apparente, et que l'on a coutume d'imputer à la sensibilité spéciale du malade ; accidents que l'on rapporte à l'idiosyncrasie. Nous parlerons, avant d'aborder cette question intéressante, des critiques portées dès l'apparition même du cyanure en thérapeutique, par les esprits timorés ou simplement très prudents.

CHAPITRE III

Accidents imputables au Cyanure de mercure.

Dès que furent publiés les premiers essais de traitement par le cyanure de mercure en injections intraveineuses, une véritable réaction se produisit. Dinkler, en Allemagne, se basant sur des expériences plus ou moins bien faites, prétendit avoir provoqué, chez des lapins, des embolies mortelles en pratiquant des injections intraveineuses de différents sels de mercure ; il faut cependant dire que pour ses expériences il utilisa plus souvent le sublimé que le cyanure. De nombreuses personnalités médicales, se basant sur ses expériences ou ne dissimulant pas leurs appréhensions très vives à l'égard d'un procédé nouveau, critiquèrent très bruyamment la méthode des injections intraveineuses. Trente ans d'expérience ont vite prouvé l'inocuité de celles-ci et, actuellement, on emploie si couramment cette méthode qu'il est inutile de vouloir la défendre ; nul médecin actuellement ne formule plus semblable objection, surtout à l'égard des injections intraveineuses de cyanure de mercure.

Une autre objection, plus difficile à combattre, venait de ce fait que le cyanure de mercure étant une substance hémolysante, on ne pouvait prévoir jusqu'à quel point son action se montrerait inoffensive à l'égard des divers éléments du sang. Les sérieuses expériences exposées par MM. J. Renault et Pagniez en 1905 ont définitivement dissipé ces craintes. *In vitro*, après trois heures de contact de globules rouges en suspension dans une solu-

tion isotonique, la solution de cyanure de mercure à 1 pour 1000 amène une hémolyse totale; après vingt-quatre heures, on n'observe qu'une hémolyse très faible ou nulle avec une solution à 0,01 pour 1000. Dans ces conditions d'expérience, la limite de toxicité semble aux environs de 0.01 pour 1000. Les quantités employées équivaldraient, pour atteindre la limite de toxicité sur le sang total, à vingt centigrammes de cyanure de mercure. En introduisant dans le torrent circulatoire, c'est-à-dire dans cinq à six litres de sang, un, deux ou trois centigrammes de cyanure de mercure, on ne produit certainement nulle action directement nocive sur les hématies. D'autre part, au cours du traitement par injections intraveineuses de cyanure de mercure, on n'observe à aucun moment de variations en moins du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine. Les auteurs de ces recherches en concluent, très logiquement, que le cyanure de mercure, aux doses thérapeutiques, par voie intraveineuse, n'exerce pas d'action nocive sur la composition du sang.

Les appréhensions exposées étant dissipées, nous allons rechercher et rassembler les accidents survenant au cours du traitement, accidents que théoriquement nous classerons pour plus de clarté en accidents imputables à l'élément cyanhydrique du médicament, et accidents imputables à l'élément mercuriel; cependant, en clinique, les mêmes malades peuvent présenter simultanément tous ces divers symptômes d'intoxication cyanhydrique et mercurielle, ceux-ci apparaissant plus fréquemment et offrant un caractère de gravité plus marqué.

1° *Accidents dus au radical cyanhydrique.* — Différents auteurs ayant constaté des symptômes d'entérocólite au cours d'un traitement par injections intraveineuses de cyanure de mercure, accusèrent le radical cyanhydrique de ces méfaits; frappés par la ressemblance clinique des manifestations de stomatite et d'entérocólite, nous clas-

serons cette dernière parmi les complications d'origine mercurielle, l'acide cyanhydrique provoquant principalement des désordres à caractère nerveux, peut-être bulbaires.

M. L. Muller, dans sa thèse, ne parle pas de cette complication; son travail étant uniquement basé sur des injections sous-cutanées ou intramusculaires, il est fort possible que ces divers symptômes que nous allons décrire ne surviennent qu'avec les injections intraveineuses.

Les premières observations semblent avoir été rapportées en 1919 par M. Léon Renard, médecin traitant à l'hôpital 92, à Saint-Etienne; par contre, cet auteur, dans un article paru dans la *Presse Médicale*, nous déclare n'avoir jamais observé de stomatite au cours de ce traitement. Mais il a observé un incident particulier, se produisant, d'après lui, en moyenne une fois sur trois, incident de courte durée survenant pendant l'injection ou immédiatement après, marqué par une brusque sensation de vertige, un éblouissement léger, accompagné d'une perception d'amandes amères (saveur particulière de l'acide cyanhydrique).

L'auteur attribue ce phénomène à ce que le cyanure lancé dans le torrent circulatoire vient immédiatement impressionner la muqueuse pituitaire et, de là, le nerf olfactif; il pense que cette scène est due à l'élément cyanhydrique, expliquant même certaines morts subites survenues après une injection d'un centimètre cube de cyanure de mercure. Nous avons cherché dans la bibliographie des observations relatant la mort subite; nous n'en avons pas relevé et nous nous excusons de ne pouvoir en signaler.

Nous retrouvons le même phénomène, ou presque, décrit dans les *Annales des Maladies vénériennes*, de novembre 1921, par le docteur Greenberg, de Beyrouth. Nous résumons son observation :

Il s'agit d'un homme de 40 ans, spécifique ancien, ne présentant pas de lésion cardiaque, pulmonaire ou nerveuse. traité simultanément au cyanure de mercure et au néosalvarsan, à raison d'une dose habituelle de N. O. S. tous les huit jours et d'une injection intraveineuse de 2 centigrammes de cyanure tous les jours. A chaque injection de cyanure, aussitôt que le liquide était introduit dans la veine et l'aiguille retirée, le malade devenait d'une pâleur cadavérique, sa respiration était brusquement coupée après un léger soubresaut. Le phénomène durait huit à dix secondes et se terminait par une quinte de toux et par un tremblement fibrillaire de tous ses membres. Puis tout rentrait dans l'ordre, comme si rien ne s'était passé. Le malade ne présentait ce phénomène qu'à la suite de l'injection intraveineuse de cyanure de mercure, aussi bien dans la position assise que dans le décubitus dorsal, à jeun ou non, avec ou sans injection préalable d'adrénaline. Au contraire, avec l'arsénobenzol, même à la dose de 0,90, le malade n'avait jamais éprouvé rien de pareil. « Nous lui avons fait deux séries de quinze injections intraveineuses de cyanure de mercure et inmanquablement, dit l'auteur, à chaque piqûre le même phénomène se produisait ; il nous est arrivé de faire l'injection tout de suite avant ou après une injection de 914, cette petite crise avait lieu tout de même et seulement après l'injection de cyanure. Le malade avait reçu d'autres injections intraveineuses de sels mercuriels solubles (benzoate ou biiodure de Hg) sans que ce phénomène ait apparu ; il s'étonnait lui-même de ce qui lui arrivait. »

M. le docteur Bargues a bien voulu nous transmettre son avis sur cette question, se basant sur un nombre considérable d'injections intraveineuses de cyanure de mercure, pratiquées soit dans sa clientèle, soit dans les diverses cliniques de dermatologie de Bordeaux. Il a remarqué le phénomène déjà décrit précédemment et nous a traduit très aimablement ses impressions : « Pendant l'injection ou bien immédiatement après, le malade perçoit un goût amer ; la respiration s'arrête brusquement durant quatre à dix secondes au maximum ; le

malade pâlit, éprouve une angoisse pénible ; une forte inspiration termine généralement la crise. Chez deux malades, une crise de toux a terminé la scène. Le même phénomène a parfois été observé après injection de 914. » (Nous l'avons en effet constaté encore tout dernièrement chez une malade très nerveuse, à la clinique de Dermatologie.) Ce phénomène se produirait, d'après M. Bargues, une fois sur dix.

Nous avons systématiquement cherché les variations du nombre de pulsations chez une cinquantaine de malades, avant, pendant et après l'injection ; le plus souvent nous n'avons pas trouvé de différence notable ; trois fois cependant, et toujours chez des femmes très impressionnables, nous avons noté une diminution du nombre des pulsations avec arythmie sensible. Chez une malade particulièrement sensible à tout traitement, ce phénomène a été beaucoup plus net, aussi croyons-nous très intéressant de rapporter brièvement son observation :

S... Jeanne, 51 ans, tailleur, entrée à l'hôpital du Tondu (service de M. le Professeur Dubreuilh) le 6 mai 1922, pour syphilis secondaire. A la première piqûre de cyanure, la malade éprouva une angoisse subite, suivie d'un éblouissement allant jusqu'à la syncope ; en revenant à elle, S... fut prise de tremblements fibrillaires, principalement dans les membres inférieurs, avec sensation pénible de crampes : cet état dura une demi-heure. Le lendemain, elle reçut une nouvelle piqûre ; le même phénomène se produisit, mais beaucoup moins marqué : pas de syncope, mais brusque arrêt de la respiration, impression d'amandes amères, saveur âcre, et légers tremblements fibrillaires intéressant l'extrémité des membres. Le 12 mai, après la troisième piqûre, même phénomène encore plus atténué mais apparition brusque d'intoxication mercurielle : la malade éprouve une vive douleur sur le trajet du nerf maxillaire inférieur ; otalgie assez vive et la stomatite débute au niveau de la face postérieure de la dernière molaire inférieure droite, et gagne rapidement tout l'hémi-maxillaire droit. (Nous mentionnerons en passant que la malade a coutume

de dormir sur le côté, que sa denture est en bon état, sauf la canine et la pré-molaire inférieures droite qui présentent un commencement de carie ; la malade est très soigneuse de sa bouche.) A l'examen : pas d'ulcérations, mais gencives œdématisées à bords rougeâtres ; ptyalisme abondant. La malade ne peut mastiquer, l'ouverture de la bouche déterminant à elle seule une vive douleur. L'examen de l'urine n'indique rien ; elle est normale en quantité, claire, sans sucre ni albumine. La malade se nourrit exclusivement de lait et de bouillon pendant trois jours ; à ce moment, les phénomènes douloureux s'amendent, les gencives diminuent de volume, la stomatite disparaît et la malade quitte l'hôpital le 19 mai. Nous la retrouvons quelques jours après à la clinique de Dermatologie ; elle présente encore un liseré grisâtre sur le bord supérieur des gencives, des incisives inférieures, mais celles-ci ne sont pas sensibles au contact. Elle nous apprend d'autre part que les injections de néosalvarsan la fatiguent ; en effet, le 12 juin, deux heures après une injection de 0 gr. 75 faite très lentement, elle a éprouvé un malaise, suivi de vomissements, pendant une demi-heure environ.

Voilà donc une malade intolérante à l'égard du cyanure de mercure et de l'arsénobenzol ; le cas n'est pas très rare nous en avons observé deux autres cas à la clinique, mais ne voulant pas nous écarter de notre sujet nous ne ferons que les mentionner.

L'observation que nous venons de signaler nous conduit naturellement à parler des accidents d'ordre mercuriel dus à l'administration du cyanure de mercure à doses thérapeutiques.

Cependant, dans les faits qui précèdent, qu'elle part donner à l'élément cyanhydrique ? Nous avons rapporté plus haut l'explication fournie par M. Léon Renard à ce sujet. Pour notre propre compte, nous pensons qu'effectivement l'élément cyanhydrique constitue une des causes essentielles dans la production de ces divers accidents ; cependant l'élément psychique (appréhension du malade) joue aussi un rôle non négligeable ; dans nos recherches

sur les variations du pouls, nous n'avons enregistré de ralentissement vraiment sensible que chez des malades impressionnables, nerveuses. Cet élément suffirait à expliquer l'angoisse relatée dans les diverses observations, mais la perception d'amandes amères est due très probablement à l'élément cyanhydrique.

Toutefois, les accidents graves imputables à ce facteur sont excessivement rares ; il n'en est pas de même des accidents mercuriques dont nous avons déjà relaté un cas typique et que nous allons maintenant étudier.

Nous parlerons tout d'abord de la stomatite, puisque l'observation précédente en relate un fait ; après cela, nous parlerons du syndrome dysentérique accompagnant parfois les injections intraveineuses de cyanure de mercure, et nous terminerons en exposant quelques cas d'érythèmes scarlatiniformes que nous croyons excessivement rares lorsque l'on utilise la méthode des injections intraveineuses de cyanure, mais constatés plusieurs fois par divers auteurs avec la méthode intramusculaire ou sous-cutanée.

2° *Accidents mercuriels.* — Tous les composés mercuriels à doses plus ou moins fortes provoquent dans l'organisme diverses réactions connues depuis longtemps ; on a successivement essayé en thérapeutique toutes les préparations mercurielles, et nous devons constater que le cyanure de mercure, parmi celles-ci, se montre parmi les plus maniables. En 1913, MM. Stassano et Gompel étudiant la toxicité des diverses solutions mercuriques vis-à-vis du têtard de grenouille immergé dans ces solutions, ont constaté que le biodure avait l'action la plus rapidement toxique, puis vient le bichlorure de mercure, enfin le cyanure ; ce dernier a surtout une action superficielle.

Cependant, certains auteurs ont violemment combattu le cyanure de mercure. Nous ne citerons en exemple que

les remarques publiées en 1902 par MM. Barthelemy et Levy-Bing, au sujet des injections intramusculaires quotidiennes de 0 gr. 02 pratiquées sur 10 femmes malades. Toutes ont présenté de la stomatite malgré tous les soins de la bouche. Au cours du traitement, 6 ont présenté une stomatite légère qui a fait suspendre le traitement pendant plusieurs jours et à diverses reprises ; une malade fit une stomatite d'intensité moyenne qui dura deux semaines ; 3 malades firent des stomatites graves et de longue durée, l'une à la suite de la troisième injection, l'autre après la dixième, la troisième après la dix-neuvième : parmi celles-ci, une malade avait une dentition irréprochable.

D'après les auteurs, le cyanure de mercure prédispose à la stomatite plus que tout autre composé mercuriel soluble, même que les composés insolubles ; de plus, toujours d'après les mêmes observations, sur 10 malades traités par le cyanure de mercure, 6 ont diminué de poids, 8 ont eu de la diarrhée, l'une après sept injections.

Nous ne jugerons pas aussi sévèrement ; nous pensons que les auteurs cités dépassaient la limite de tolérance en employant quotidiennement des doses aussi fortes, puisqu'ils injectaient deux centigrammes de cyanure de mercure, peut être tolérables chez des hommes résistants, mais trop élevées pour des femmes qui sont d'ordinaire plus sensibles au médicament.

Actuellement, nous basant sur l'opinion autorisée de nos maîtres et sur leur grande expérience, nous pensons que les accidents mercuriels imputables aux injections de cyanure de mercure, les accidents graves, sont très rares. Cependant, il ne faudrait pas tomber dans l'excès contraire, et nier systématiquement leur existence ; nous allons en présenter quelques observations typiques, soulignant la gravité des accidents survenus, comparés à la quantité minime de sel injecté.

A) *Stomatite mercurielle.*

La stomatite mercurielle a été magistralement décrite dans les cliniques de M. Fournier, à l'hôpital Saint-Louis ; nous aurons à analyser ces leçons concernant la stomatite d'alarme et nous profiterons de celles-ci pour dépister les premiers symptômes d'intoxication.

La stomatite mercurielle était considérée autrefois comme l'indice de saturation du malade à l'égard du mercure. M. Fournier, en 1890, et plus tard M. Leredde, attaquèrent cette grande erreur, préjudiciable parfois aux malades ; ils accusèrent le mauvais état de la bouche d'être la cause d'appel la plus puissante et dès lors, au cours d'un traitement mercuriel, on ne s'attacha plus à provoquer cette irritation buccale, cherchant au contraire à la prévenir et à l'éviter.

Diverses théories furent émises pour expliquer la stomatite mercurielle ; tout d'abord, on accuse le mercure d'agir mécaniquement sur les glandes salivaires et de provoquer ainsi une salivation abondante et irritante à l'égard des muqueuses gingivales : cette théorie *mécanique* fut combattue par Trousseau et Pidoux. Plus tard, on accusa l'effet toxique du métal (théorie toxique) à l'égard des cellules de la muqueuse buccale. Parmi les travaux parus sur cette question, le mémoire de Galippe fut celui qui contribua le plus à mettre en lumière le rôle de l'infection dans la pathogénie des stomatites qu'on avait cru purement toxiques. La thèse de Lagarde (Paris, 1909) vint confirmer définitivement le rôle infectieux des bactéries fuso-spirillaires dans l'évolution de la stomatite mercurielle. Galippe rapporte que l'hypothèse de la nature infectieuse des stomatites toxiques avait été émise par Horteloup. Les recherches bactériologiques de Lagarde portent sur 28 cas, tous concernant des stomatites ulcéreuses mercurielles cliniquement non douteuses ;

le spirille fusiforme existait toujours en grande abondance.

De l'avis de Fournier, la simple présence des dents peut être regardée comme favorisant le développement de la stomatite ; chez l'enfant nouveau-né, de même chez les vieillards édentés, la stomatite mercurielle ne se produit pas. D'après l'auteur, le sexe présente de l'importance ; les femmes sont plus sensibles, sans que l'on puisse expliquer cette susceptibilité. D'autre part, la stomatite se développe généralement du côté sur lequel le malade se couche (Ricord) ; les liquides buccaux stagnant du côté décline, favorisent l'infection. Ce caractère a été contrôlé dans toutes nos observations, tandis que nous l'avons trouvé combattu par quelques auteurs, notamment par Lanz, en Allemagne, qui donne beaucoup plus d'importance parmi les causes locales, au défaut de mastication sur toutes les dents, la stomatite se développant toujours sur la moitié buccale inactive ; cette cause, d'après lui, aurait également une action indirecte en favorisant le dépôt de tartre autour des dents inoccupées, en favorisant donc une gingivite marginale. Dans les observations que nous avons pu suivre, nous n'avons pas contrôlé ce caractère, qui semble toutefois très logique.

La stomatite mercurielle légère, stomatite d'alarme de Fournier, se développe d'après quatre types cliniques qu'il faut bien connaître afin de dépister les premiers symptômes d'une intoxication médicamenteuse.

Dans un premier type, on remarque en premier lieu, le déchaussement de la portion de la gencive qui touche, en arrière, la grosse molaire inférieure ; la dent se déchausse et il apparaît en arrière une sorte de petite languette rouge, effilée, mobile, flottante, parfois érodée. Il faut remarquer que le déchaussement de la gencive n'a lieu que d'un seul côté : il commence toujours du côté sur lequel le malade dort.

Dans un deuxième type, la gingivite se produit au niveau d'une mauvaise dent, d'un chicot. A ce niveau, la gencive est chroniquement enflammée et le mercure agit sur un lieu de moindre résistance.

Le troisième type est caractérisé par une gingivite médiane inférieure, à la sertissure des incisives médianes; la partie antérieure est seule atteinte sans cause connue, peut-être parce qu'elle est souvent traumatisée en portant les aliments à la bouche. Les gencives sont rouges, boursoufflées, laissant sourdre à la pression un liquide séropurulent; le malade perçoit une saveur métallique spéciale, un « drôle de goût », suivant son expression. L'haleine a une odeur spéciale, fadasse, aigrette.

Le quatrième type est constitué par une hémistomatite d'emblée. Le mercure n'exerce son action que sur une moitié de la cavité buccale, la joue correspondant au côté malade est enflammée, excoriée, ulcérée.

Dans nos observations, ces deux derniers types nous ont semblé les plus fréquents.

La forme moyenne de la stomatite mercurielle présente quatre symptômes que nous allons résumer :

1° Inflammation de la bouche, ayant son maximum aux foyers signalés ;

2° Troubles fonctionnels, salivation, douleur à la mastication ;

3° Enduit particulier grisâtre, peu adhérent, recouvrant la muqueuse malade ;

4° Fétidité caractéristique de l'haleine.

Les gencives, très rouges, boursoufflées, tuméfiées, avec parfois des excoriations, même des ulcérations. La langue enflée, douloureuse, présente une blancheur neigeuse

dans sa partie supérieure ; sur ses bords, les empreintes des dents s'impriment sur la muqueuse tuméfiée. Sur la joue, la muqueuse est aussi œdématiée, excoriée par places.

Le voile et les piliers sont normaux ; le mercure respecte l'arrière bouche. Un enduit limoneux couvre les dents ; les ulcérations présentent un aspect diphtéroïde.

Troubles fonctionnels assez marqués : endolorissement général de la bouche, puis endolorissement pré-maxillaire qui tient à l'inflammation des ganglions et des glandes salivaires. Le malade souffre pour parler, surtout pour manger ; dans les cas accentués, les liquides même sont difficilement tolérés.

Le ptyalisme est un symptôme essentiel ; la quantité habituelle de salive rendue est d'environ un litre par jour (dans les cas très graves, ce crachement peut dépasser cinq litres, épuisant le malade au même titre qu'une diarrhée abondante).

Le malade est extrêmement pâle mais n'a pas de fièvre. La durée habituelle de la stomatite moyenne est d'une dizaine de jours, mais elle peut se prolonger plus longtemps.

Maintenant que nous connaissons les principaux signes de la stomatite, il nous sera très facile de la rechercher, dès le début, afin de cesser immédiatement le traitement mercuriel. Mais quelle fréquence présente-t-elle au cours du traitement particulier par les injections de cyanure de mercure. Nous avons vu qu'à la dose de deux centigrammes par jour, MM. Barthelemy et Levy-Bing avaient fréquemment constaté la stomatite. A doses plus modérées et principalement par voie intraveineuse, on n'en constate presque jamais. Nous n'avons pas trouvé, dans toutes nos recherches bibliographiques, portant sur un nombre considérable de documents, d'observations de stomatite mortelle provoquée par le cyanure de mercure à doses thérapeutiques.

Divers auteurs soutiennent même que la stomatite mercurielle sera sûrement évitée, pendant le traitement au cyanure de mercure, si l'on a soin de faire nettoyer la bouche du malade par un dentiste avant le traitement et si l'on a soin de faire brosser les dents le matin et après chaque repas avec une brosse molle et en faisant rincer la bouche après chaque brossage avec de l'eau bouillie additionnée d'eau oxygénée. (Leredde. Séance de dermatologie, 1903.)

La forme légère de la stomatite mercurielle provoquée par les injections intraveineuses de cyanure de mercure, sans être fréquente, existe cependant; certains auteurs ne l'ont jamais constatée en employant des doses prudentes de ce médicament.

Nous avons vu, en effet, que M. Renard, signalant les effets particuliers que nous avons étudiés plus haut, provoqués vraisemblablement par l'élément cyanhydrique, avoue n'avoir jamais constaté de stomatite mercurielle. Celle-ci existe réellement puisque, dans nos recherches sur la toxicité du cyanure de mercure, nous constatons, à la Clinique de Dermatologie, que, dans une proportion approximative de 1 pour 30, le traitement par le cyanure de mercure a dû être interrompu, tantôt pour stomatite, tantôt pour colite dysentérique.

Voici une observation qui fixera le mode d'apparition habituel de la stomatite légère :

R... Marguerite, 31 ans, se présente le 7 juillet 1922 à la clinique de Dermatologie. A l'examen, la malade présente des roséoles disséminées, avec polyadénopathie et fièvre légère ; malade fatiguée, pâle, anémique. Après quatre injections intraveineuses de 1 cc. de cyanure de mercure, apparurent les premiers symptômes d'une stomatite légère, intéressant la partie supérieure des gencives, des incisives inférieures au niveau du collet des dents ; liseré grisâtre sur base rougeâtre douloureuse. Cette stomatite cessa rapidement après la cessation des injections de cyanure de mercure et la malade fut traitée au néosalvarsan, qu'elle supporte bien jusqu'à présent.

Nous avons recherché, dans les diverses cliniques de Bordeaux, les cas de stomatite mercurielle grave, survenus au cours du traitement par injections intraveineuses de cyanure de mercure à la dose quotidienne de 1 cm³ d'une solution à 1 pour 100, parfois 2 pour 100. Nous n'avons pu relever que quatre cas bien caractérisés, tandis que nous pouvons évaluer à plus de 2,000 le nombre des personnes traitées. Cette complication est donc rare; aussi publions-nous les observations recueillies.

Nous citons, en premier lieu, une observation qui nous fut très aimablement rapportée par le Docteur Pesme, Chef de clinique ophtalmologique à Bordeaux :

Lieutenant M..., entré à l'hôpital militaire de Bordeaux en 1919, pour syphilis tertiaire a évolution rapide. Une première injection intraveineuse de un centimètre cube d'une solution de cyanure à 1 p. 100 fut très bien supportée ; deux jours après, injection de un centimètre cube à 2 p. 100 ; le soir, diarrhée rapidement calmée, mais, le lendemain, le malade présentait une stomatite très nettement développée du côté droit de la mâchoire inférieure. On apercevait sur le bord externe des gencives, au niveau de la pré-molaire inférieure droite, deux ulcérations de la grandeur d'une pièce de cinquante centimes, à bords mal limités, reposant sur une muqueuse très enflammée, surélevée, rouge vif, le fond des ulcérations présentant un aspect grisâtre. Le malade vomissait tout ce qu'il essayait de prendre ; urines rares et albumineuses, pas de symptômes d'urémie, pouls petit à battements réguliers, pas de fièvre.

Le surlendemain, l'état s'aggrave ; anurie, vomissements sanguinolents : la langue, épaissie, était recouverte d'une couche grisâtre peu adhérente, les ulcérations s'étaient agrandies et les gencives laissaient sourdre, au niveau du collet de la pré-molaire, de la canine et des deux incisives inférieures droites, un liquide sanieux, putride ; haleine fétide.

Comme traitement, on institua les lavages de bouche fréquents avec une solution de chlorate de potasse à 3 p. 100 ; on fit des injections hypodermiques d'huile camphrée.

Enfin, au bout d'une dizaine de jours, l'état s'améliora, contrairement à tous les pronostics, les ulcérations commencèrent à se déterger et le malade put commencer à s'alimenter.

Ce qu'il faut surtout retenir de ces faits, c'est la dose faible de cyanure injectée, trois centigrammes, et la gravité des symptômes déchaînés.

Nous apprenons, en dernière heure, que l'observation suivante a fait l'objet d'une communication à la Société d'Anatomie de Bordeaux, présentée par MM. Creyx, Piéchaud et Daraigne, au mois de mai 1922. Nous rapporterons cette curieuse observation, ayant eu l'occasion de suivre très attentivement l'évolution des divers symptômes alarmants, survenus après une seule injection de cyanure de mercure à 1 pour 100 chez une malade du service de M. le Professeur Arnozan :

D... Anaïs, 45 ans, couturière, entrée le 21 septembre 1921 à l'hôpital Saint-André, dans le service de M. le Professeur Verger. A son arrivée, la malade se plaignait de douleurs violentes de la moitié gauche de la tête, douleurs à forme névralgique à exacerbations nocturnes ; la malade a constaté un affaiblissement considérable de la vision de l'œil gauche, progressant depuis huit mois ; l'examen du fond de l'œil ne décèle rien ; le rhino-pharynx, examiné par le Docteur Portmann, fut trouvé intact.

A l'examen microscopique du liquide céphalo-rachidien, on trouva une lymphocytose manifeste (12 éléments par millimètre cube). On porta le diagnostic de gomme de la fosse temporale gauche, diagnostic justifié par l'empâtement énorme et l'hypersensibilité de cette région. La malade fut traitée par l'iodure de potassium, à raison de deux grammes par jour, pendant une semaine. Très améliorée par le traitement, la malade quitta l'hôpital vers fin octobre. Nous la retrouvons quelques mois plus tard dans le service de M. le Professeur Arnozan, où l'ont amenée des malaises avec sensation de

vertige, sans céphalée, des vomissements alimentaires et bilieux, consécutifs à des douleurs gastriques.

Antécédents personnels. — La malade dit avoir eu, dans son enfance, la rougeole et la fièvre scarlatine. Mariée, elle a eu quatre enfants dont trois sont vivants, l'autre étant mort de méningite à 11 ans, après traumatisme. A l'âge de 25 ans, deux fausses couches, dont l'une sans cause bien déterminée.

On ne signale rien de particulier dans ses antécédents héréditaires.

La malade, plus petite que la moyenne, pâle, anémiée, a une tension artérielle de 11-7, avec indice oscillatoire de 1. Nous croyons devoir insister sur cet état particulier de faiblesse, pour expliquer, dans une certaine mesure, l'accident qui survient au cours du traitement.

Les urines sont rouges, sédimenteuses, mais ne contiennent ni sucre ni albumine.

La réaction de Bordet-Wassermann est positive. Nous n'insistons pas sur l'examen complet de la malade, afin d'arriver plus rapidement à l'accident qui fait l'objet de notre étude ; nous rappellerons cependant que la malade a une très mauvaise dentition, un appareil digestif très altéré (langue saburrale, anorexie, vomissements alimentaires et bilieux fréquents), sans présenter de signes apparents de néoplasme ou d'ulcère de l'estomac, et qu'elle est en période de ménopause. De plus, elle semble atteinte d'amnésie légère, et ne présente qu'une intelligence médiocre, sans signes de myxœdème.

La nature spécifique de son état ne faisant aucun doute, on institue le traitement par injections intraveineuses d'une solution de cyanure de mercure.

Le 3 avril 1922, la malade reçoit à onze heures une injection, faite suivant la technique ordinaire, avec une solution à 1 p. 100, à la dose de un centimètre cube. Pendant l'injection, rien de particulier ne se produit. Vers quatorze heures, la malade perçoit une sensation de gonflement de la langue et des lèvres, qui va s'accroissant. Le lendemain, la température est de 38°2. La malade a de la diarrhée. A l'examen, la langue est œdématiée, recouverte d'un enduit blanchâtre, peu adhérent ; sur les dents du maxillaire inférieur droit, on constate une gingivite siégeant au niveau du collet des inci-

sives médianes et latérales ; la muqueuse des lèvres présente sur un héli-cercle allant des incisives inférieures jusqu'en face des pré-molaires, trois ulcérations à fond diphtéroïde, à bords délimités sans bourrelet périphérique, l'une ayant la dimension d'une pièce de un franc ; l'haleine est fétide ; la malade vomit tout ce qu'elle prend. L'état semble s'améliorer du 6 au 8 avril : les ulcérations ne s'étendant pas et l'urine étant émise en plus grande abondance, sans albumine. Le 8 avril, la température est de 37°1, mais les urines sont *rarees et albumineuses* ; les ulcérations évoluent vers la suppuration ; le fond devient verdâtre ; les incisives inférieures, au niveau de leur collet, laissent sourdre un liquide séro-purulent blanchâtre, riche en fuso-spirilles (l'examen bactériologique ayant été fait sur plusieurs lamelles par M. le Docteur Piéchaud). Haleine fétide ; salivation abondante. La malade ne peut s'alimenter, elle vomit tout ce qu'on lui donne ; les vomissements bilieux et alimentaires présentent des traces de sang. L'état est des plus alarmants. Cependant, la malade ne présente pas de délire ni de signes d'urémie.

Le traitement ordonné consiste en lavages fréquents de bouche avec une solution de chlorate de potasse à 3 p. 100. Cependant, peu à peu, les symptômes graves s'atténuent, la déglutition et la parole deviennent plus faciles, les ulcérations se détergent et disparaissent progressivement.

La stomatite a duré une quinzaine de jours. La malade a reçu, dès le huitième jour, des injections sous-cutanées de néosalvarsan, qu'elle a bien toléré et qui semblent avoir influencé favorablement la marche des lésions.

Le fait le plus remarquable dans cette observation se trouve dans la gravité et la soudaineté des symptômes alarmants après une seule piqure de 1 centimètre cube de cyanure de mercure. On pouvait, tout d'abord, penser à une erreur de doses dans la solution injectée ; après dosages très minutieux faits au laboratoire, la solution de cyanure injectée ne présentait aucune erreur, étant bien à 1 gramme de cyanure de mercure pour 100 d'eau distillée.

Nous croyons devoir signaler un fait déjà observé par MM. Simon, Vibert, Brouardel et Blum, rapporté dans le « Précis de toxicologie » de M. Barthe. « L'évolution des accidents par intoxication due au cyanure de mercure se poursuit en trois phases nettement distinctes, la période de début et la période terminale étant séparées par une sédation parfois absolue des symptômes. » Dans l'observation qui précède, nous avons observé une nette amélioration du 6 au 8 avril, tandis qu'au matin du 8 avril, la température a augmenté, les urines devenant rares et albumineuses, l'état général s'aggravant considérablement. « Cette période d'accalmie représenterait un temps de tolérance des leucocytes à l'égard de l'infiltration mercurielle, le malade semblant entrer en convalescence; mais le mercure désorganise bientôt les globules blancs qui l'englobent, ceux-ci laissant alors diffuser le poison dans tout l'organisme, la troisième période ou phase de diffusion toxique apparaîtrait (phase d'anurie et de collapsus); à ce moment, en effet, l'examen du sang permet de constater l'altération des globules blancs (état granuleux). »

Nous avons trouvé dans nos recherches une hypothèse très acceptable de l'action du mercure sur les différents organes.

D'après MM. Morlot et Zuber, qui ont étudié en 1914 les lésions histologiques de deux malades mortes d'intoxication aiguë d'origine mercurielle, le mercure charrié par le sang corrode et tue les cellules, d'où l'absence de réaction de leur part et de défense de la part des leucocytes et la prédominance et la précocité des lésions rénales. Les auteurs soulignent l'insuffisance nutritive par destruction globulaire intense, d'où découle la diminution de l'hématose, l'anémie cellulaire et l'imprégnation toxique de la cellule.

Après le rein, organe d'élimination le premier atteint, l'intestin qui le supplée est, lui aussi, lésé.

Cette explication nous justifie l'apparition de la néphrite avec anurie au cours de l'intoxication grave et nous amène à parler des phénomènes d'intoxication à manifestations intestinales, dus au cyanure de mercure à doses thérapeutiques.

B) *Entéro-colite mercurielle.*

Avant d'aborder la question de l'entéro-colite mercurielle, nous croyons utile de préciser le rôle joué dans l'élimination toxique par la muqueuse intestinale.

Ce rôle déjà soupçonné par de nombreux auteurs vient d'être définitivement prouvé d'une façon indiscutable par les remarquables publications de MM. Carles, H. Blanc et Fr. Leuret, basées sur une expérimentation des plus rigoureuses. Partant de cette idée que jusqu'à l'heure on n'avait pas suffisamment tenu compte des causes d'erreurs dues aux sécrétions glandulaires déversées dans l'intestin avec leurs produits d'élimination qui peuvent être réabsorbés par la muqueuse intestinale, les auteurs ont procédé à des expériences de contrôle à l'aide de la technique opératoire suivante :

- a) Ligature sous-duodénale de l'intestin grêle ;
- b) Ligature iléo-cœcale.

Dans ces conditions, ils obtiennent au dessous de chacune de ces ligatures un intestin exempt de tout effort dû aux sécrétions sous-jacentes. Les résultats ont permis de conclure à la réalité de l'élimination intestinale, l'intestin grêle et le gros intestin éliminant électivement certains médicaments

M. Barthe a pu observer, en 1904, que les matières fécales contenaient du mercure alors que les urines le même jour n'en renfermaient pas. L'organe essentiel de l'élimination toxique est le rein ; mais celui-ci ne suffit pas toujours à ce rôle ; s'il est bloqué, ou si le toxique est en trop grande quantité, ou même normalement, une partie du

toxique est éliminée par les différentes muqueuses, intestinale ou buccale. (Lanz, en effet, a trouvé chez les chiens en expérience des traces de mercure dans la salive, quelques minutes après une injection à fortes doses d'un sel mercuriel).

La muqueuse intestinale jouant un rôle d'élimination auquel elle n'est pas habituée peut réagir fâcheusement ; des lors, apparaît l'entéro-colite, qui est relativement fréquente sous forme bénigne (une fois sur quarante d'après nos recherches), mais heureusement rare dans sa forme grave.

Il nous a paru que l'entéro-colite se manifestait surtout après les injections de cyanure de mercure chez les personnes dont l'intestin, traumatisé par une affection antérieure, se trouvait en état de moindre résistance. En effet, la plupart des femmes présentant ce syndrome d'intoxications dysentériques sont des femmes faibles nerveuses, ayant souffert ultérieurement de crises douloureuses entériques, souvent de l'entérite muco-membraneuse franche.

Cette notion du *locus minoris resistentiæ*, n'est pas nouvelle ; Fournier l'avait pressentie dans ses observations judicieuses sur la stomatite, Brocq en a parlé très savamment en 1901. D'après lui, un sujet donné a fréquemment, pour ne pas dire toujours, un organe ou une région de son organisme qui semble être, par rapport au reste de l'économie, en état d'infériorité de résistance ; c'est sur lui que se localisent les diverses manifestations morbides. Cette théorie est profondément vraie et explique de nombreux faits qui paraissent surprenants au premier abord.

L'entéro-colite d'origine mercurielle apparaît aussi très souvent chez les malades ayant déjà présenté la dysenterie amibienne ou quelque affection grave de l'intestin.

Nous avons relevé une observation typique à ce sujet,

publiée en 1903 par M. Balzer ; observation remarquable par la netteté et la régularité des symptômes.

Le malade venait des pays chauds, où il avait supporté des crises de dysenterie amibienne. Rentré en France, il subissait un traitement pour accidents syphilitiques tertiaires. Dupuy-Dutemps institua un traitement actif par injections intraveineuses de cyanure de mercure, à raison d'une injection de 1 cc. d'une solution à 1 p. 100 faite quotidiennement. Cette piquûre lui était faite de trois à cinq heures de l'après midi, et invariablement le malade était pris de diarrhée à onze heures du soir. A la dixième injection, apparurent des accidents graves, diarrhée avec selles sanglantes tous les quart d'heure ; cet état pénible et inquiétant dura dix-huit heures ; après ce temps, les phénomènes, cédant à une médication calmante, s'amendèrent progressivement.

Cependant, malgré ces inconvénients, le malade reconnaissant l'efficacité évidente du traitement, en réclama la continuation.

Avant la publication de cette observation, les phénomènes d'entéro-colite consécutives au traitement par le cyanure de mercure étaient connus.

Schuster, en Allemagne, avait publié un cas survenu chez un convalescent de rhumatisme articulaire aigu, chez lequel une injection de cinq milligrammes de cyanure provoqua une diarrhée avec selles sanguinolentes qui dura quelques jours.

Veiel, en Allemagne, publia le cas suivant :

Femme de 40 ans. Injection sous-cutanée à neuf heures de 1 cc. de solution de cyanure de mercure à 0,18 pour 20 d'eau distillée. Vers neuf heures, diarrhée profuse ; prostration ; selles sanguinolentes. Le traitement, fait de suppositoires contenant une forte dose d'opium, d'injections sous-cutanées d'huile camphrée, amena une nette sédation de ces phénomènes. L'examen clinique de la solution ne révéla aucune erreur de préparation ou de dosage.

Plus récemment vient de paraître une observation, due à un médecin belge, le Dr Lakaye, que nous reproduisons quoique ayant été publiée en novembre 1921 :

Il s'agit d'une femme de 62 ans, tabétique, d'un état général déficient, très amaigrie par les insomnies, les douleurs et l'anorexie. Les bruits du cœur sont assourdis, sans souffle orificiel ; urines claires, normales. Le traitement par le cyanure de mercure étant institué, on injecte, le mardi, un centimètre cube d'une solution à 0,01 par centimètre cube dans la veine médiane basilique ; cette injection est bien supportée. Le surlendemain, on injecte alors, toujours par voie intraveineuse, un centimètre cube et demi. Le samedi matin, la malade n'ayant pas été incommodée par les injections précédentes, on fait une nouvelle injection comme la précédente ; le soir du même jour, la malade ressent de vives coliques, des épreintes douloureuses suivies de glaires sanguinolentes ; on ordonne des calmants, pilules d'opium et pansements chauds laudanisés. Le lendemain matin à neuf heures, la malade est dans le collapsus, présentant une pâleur cadavérique, ayant un pouls insaisissable. Elle avait eu, vers six heures du matin, à deux reprises, deux violentes hémorragies intestinales très abondantes (ayant rempli, dit l'auteur de l'observation, la moitié d'un seau de toilette). La malade meurt à dix heures, malgré tous les traitements et toutes les tentatives de guérison.

Le cyanure de mercure a dû provoquer une hémorragie intestinale, après ulcération de la muqueuse et altération des tuniques vasculaires concomitantes.

L'auteur de l'observation fait remarquer la rapidité d'apparition des symptômes d'intoxication, et souligne la dose faible du médicament qui a suffi à entraîner la mort survenue le soir du cinquième jour de traitement, après injection intraveineuse de trois centigrammes de cyanure de mercure.

M. le Professeur Petges a parfois constaté des cas d'entérite dysentérique. Ces complications intestinales lui ont

paru les plus importantes et, dans cinq cas observés, elles ont parfois pris une allure de gravité impressionnante, sans suite sérieuse cependant.

Il semble à M. Petges qu'on les évite non seulement en agissant par doses progressives, mais aussi en donnant de l'opium, comme on le fait toujours quand on prescrit le mercure en pilules, ainsi que le Codex l'indique pour les pilules de Ricord et de Dupuytren.

Nous devons à l'extrême amabilité de M. le Professeur Petges l'observation suivante, résumant d'une manière typique les cinq cas d'intolérance intestinale au cyanure de mercure en injections intraveineuses signalés.

La malade, dont l'observation suit, a été présentée à la Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux comme type de syphilis osseuse et pulmonaire méconnue :

S... Amélia, 34 ans, lingère, se présente le 20 octobre 1921 à la clinique de dermatologie, envoyée par M. le Professeur Bergonié. La malade a été traitée, pour tuberculose pulmonaire avec signes cliniques et radioscopiques paraissant caractéristiques, mais sans bacilles de Koch ; traitée ensuite par M. le Professeur Bergonié pour monoplégie du membre supérieur gauche, ayant débuté il y a treize mois par des douleurs ; la paraplégie ne remonte qu'à trois mois. Actuellement, l'impotence fonctionnelle est à peu près complète ; on remarque une atrophie musculaire de tous les membres, avec hyperesthésie. Pas d'antécédents spécifiques connus. Mari mort de tuberculose pulmonaire il y a six ans. Deux enfants vivants ; deux fausses couches (1^{re} et 4^{me} grossesses).

A l'inspection, l'humérus gauche est augmenté de volume et présente des signes d'ostéopériostite ; on trouve une pseudarthrose au niveau du tiers supérieur de l'humérus, qui semble intéresser le cartilage de conjugaison. M. Bergonié affirme qu'il s'agit de lésion spécifique ; M. le Professeur Verger a émis le même avis.

La réaction de Bordet-Wassermann est franchement positive. M. Petges fait, le 5 novembre, vers 18 heures, une injection intraveineuse de cinq milligrammes de cyanure de

mercure en solution dans du sérum artificiel à 8 p. 1000. Celle-ci déclanche une entérite dysentérieforme avec coliques violentes et selles sanglantes, qu'on a difficilement combattu ; on a dû remonter l'état général de la malade avec de l'hémostyl et des cachets de Ferrier.

Un mois après, le traitement par le méthylarsénobenzol est institué, et bien supporté par la malade qui se trouve notablement améliorée.

C) *Erythèmes scarlatiniformes.*

Continuant notre étude sur les diverses manifestations de l'intoxication provoquée par l'emploi du cyanure de mercure, nous allons parler d'un accident très rare, sinon totalement inconnu lorsque l'on emploie la méthode endoveineuse, mais signalée parfois lorsque l'on utilise les injections intramusculaires ; nous avons désigné l'érythème scarlatiniforme.

MM. Lévy-Bing et Barthélemy en firent une description très nette devant la Société de Dermatologie, en 1902. Nous résumerons les deux observations d'hydrargyrie externe qu'ils publièrent :

H..., âgée de 18 ans, entrée à l'hôpital Saint-Lazare le 11 janvier 1902, pour un syphilome péri-anal, papulo-érosif. A partir du 14 janvier jusqu'au 20, la malade reçoit tous les jours une injection intramusculaire de un centimètre cube d'une solution à 2 p. 100. Le 21 janvier, apparaît une éruption particulière ; le corps est couvert d'un érythème polymorphe d'un rose vif, revêtant la forme de demi-cercles, de placards, de croissants, de piquetés. L'éruption est surtout développée du côté droit ; la figure est rouge, vultueuse, la température est à 38° ; les urines sont normales. L'apparition de l'éruption a été très brusque. On porte le diagnostic d'éruption hydrargyrique externe ; on met la malade au régime lacté. Le lendemain, l'éruption est généralisée, la peau a une teinte rouge vif, comme dans la scarlatine. Pendant trois jours, la malade a de

la fièvre, sa température oscille autour de 39°. Pas d'albumine dans les urines. Peu à peu, l'éruption diminue et, le 26 janvier, elle a disparu. Le 28 janvier la malade, complètement guérie, se lève, travaille et mange. Cependant, le 3 février, on fait à la malade une nouvelle injection de cyanure de mercure à la dose de un centigramme ; vers la fin de l'après-midi, la malade est reprise brusquement d'une éruption intense et généralisée, d'un rouge vif en tout semblable à la précédente ; le soir, la température atteint 40°. Le 5 février, l'éruption commence à pâlir et, le 10, tout est rentré dans l'ordre. Le syphilome n'étant pas complètement guéri, après quelques jours de repos, les injections sont reprises, mais cette fois avec une solution de biiodure aqueux à 15 milligrammes par centimètre cube et avec la crainte de voir se reproduire les accidents ; mais cette injection est parfaitement tolérée et l'éruption n'apparaît pas après trente piqûres

2^me observation. — T..., âgée de 20 ans, entrée le 4 mars 1902 pour une roséole maculeuse à larges éléments et des plaques muqueuses qui couvrent les deux amygdales. On lui fait, à partir du 10 mars, tous les jours, une injection intramusculaire de 2 centigrammes de cyanure de mercure. Le 17 mars, au matin, éruption rosée qui couvre les mains et les avant-bras. On suspend immédiatement le traitement. Le soir, la malade présente une éruption scarlatiniforme généralisée typique, étendue à tout le corps. Même éruption que dans l'observation précédente ; apparition brusque, température élevée, absence d'albumine. Le 18 et le 19 mars, l'éruption atteint son maximum, puis elle pâlit, diminue rapidement et, le 23, il n'en reste plus trace. La malade traitée, dès lors, par les injections de biiodure de mercure, ne présente plus d'accidents de ce genre.

Nous n'avons jamais observé d'accidents semblables mais dernièrement MM. Gougerot et Blamontier se sont basés sur des faits identiques pour prouver la possibilité d'anaphylaxie mercurielle.

Nous savons que, jusqu'à présent, de nombreux auteurs ont nié cette possibilité ; d'après eux, notamment, d'après les médecins américains, l'anaphylaxie ne se produirait qu'avec des substances organiques, les substances minérales n'ayant pas la propriété de sensibiliser.

MM. Gougerot et Blamontier ont combattu cette idée ; ils ont présenté devant la Société Médicale des Hôpitaux, le 26 mai 1922, un cas d'anaphylaxie mercurielle. Un malade qui, pendant des années, avait toléré le mercure, est atteint, lorsque après un arrêt de sept ans, il recommence une cure mercurielle faible (sirop de Gibert), d'une érythrodermie intense. La désensibilisation put être obtenue, par de petites doses de calomel ; l'intolérant érythrodermique pouvant à nouveau supporter le mercure.

CHAPITRE IV

Hypothèses relatives à l'intolérance médicamenteuse

Nous sommes ainsi amenés à discuter plusieurs hypothèses que, dans l'état actuel de la science, nous ne pouvons qu'exposer sans qu'il soit possible d'en soutenir une pour condamner absolument les autres.

Ces accidents que nous avons vus se produire après des injections de doses faibles de cyanure de mercure, à quoi devons-nous les imputer ?

Comment expliquer cette sensibilité spéciale de certains individus ? Est-ce le fait d'une idiosyncrasie, c'est-à-dire d'une sensibilité naturelle, ou bien ce phénomène rentre-t-il dans le cadre de jour en jour agrandi des cas d'anaphylaxie ?

L'anaphylaxie est la sensibilité que confère, vis-à-vis d'une substance déterminée, l'absorption préalable d'une quantité inoffensive de cette même substance. Dans l'observation de la malade ayant présenté de la stomatite grave, après la première injection nous ne relevons pas de traitement mercuriel suivi antérieurement ; cependant, notant l'état intellectuel déficient de cette malade, nous ne pouvons assurer, sur sa simple affirmation, qu'elle n'en ait jamais reçu !

Peut-être les phénomènes d'érythème scarlatiniforme, constatés par plusieurs auteurs, se rapportent-ils à l'anaphylaxie, mais ces faits sont excessivement rares et, pour notre part, nous croyons plutôt devoir rechercher les causes de ces intolérances à l'égard d'une substance dans l'altération préalable de certaines cellules nobles (épithélium rénal, cellules hépatiques ou glandes endocrines).

Nous avons retrouvé, dans nos recherches bibliographiques, une thèse de M. Andral, soutenue en 1902 à Montpellier, traitant des intolérances médicamenteuses ; nous rappellerons cette étude dans ses plus grandes lignes ; étude sérieuse, bien documentée, dont les conclusions doivent être acceptées en grande partie :

« Habituellement, a dit M. Morel Lavallée, les phénomènes réactionnels qui sont fonction d'une intolérance ne représentent pas l'ensemble complet du tableau symptomatique de l'intoxication expérimentale ou criminelle, réalisée par la substance en étude ; fréquemment, au contraire, un seul organe est le siège des accidents, et il est de règle que cet organe soit lésé et soit encore le seul lésé dans les récidives dues à de nouveaux essais du même agent thérapeutique. »

Nous avons vu, en effet, dans nos observations, que certains malades faisaient de la stomatite à la suite d'un traitement par le cyanure de mercure, tandis que d'autres, sous l'effet du même traitement, faisaient plus facilement de l'entéro-colite. Nous avons expliqué cette préférence de localisation par la loi du *locus minoris resistentiæ*. Mais le problème n'est pas aussi simple ; il est probablement commandé par des insuffisances organiques, parfois difficiles à saisir.

L'altération primitive de l'épithélium rénal nuisant à la fonction normale d'élimination est souvent en cause. Certains auteurs vont même jusqu'à faire de cette susceptibilité à l'égard de certains médicaments un nouveau symptôme du brightisme. M. Bouchard dit que les médicaments deviennent toxiques, même à petites doses, dans le cas où il y a altération du rein. Chauvet (Thèse de Paris, 1877) ayant fait des recherches sur l'élimination des médicaments dans l'insuffisance rénale, a toujours observé du retard.

L'insuffisance hépatique est aussi une des causes les

plus fréquentes de l'intolérance médicamenteuse. Depuis que la physiologie du foie a été bien étudiée, depuis qu'on s'est rendu compte de sa fonction anti-toxique, on a commencé à établir des relations entre les intolérances observées chez certains malades et l'insuffisance hépato-rénale. M. le Professeur Grasset, faisant allusion à une chlorobrightique chez qui l'on soupçonnait la spécificité et qui, après avoir pris une pilule de proto-iodure de mercure de cinq centigrammes, présenta des accidents sérieux du côté de la bouche, rattachait l'intolérance pour le mercure à l'insuffisance hépato-rénale.

Dernièrement, M. le Professeur Widai indiquait un moyen simple de déceler l'insuffisance hépatique, par la recherche de l'hémoclasie digestive. Celle-ci se trouverait contrôlée dans la plus grande part des intolérances médicamenteuses.

M. Andral voit aussi dans l'arthritisme une des causes d'intolérances médicamenteuses ; celle-ci peut se rattacher à la précédente. M. Hanot voit, en effet, dans l'arthritisme, de l'insuffisance hépatique. « La prédisposition hépatique s'impose, dit-il, et a pour substratum l'arthritisme, c'est-à-dire un état constitutionnel caractérisé, entre autres éléments constitutifs, par une viciation ordinairement congénitale et héréditaire de la nutrition du tissu conjonctif et de ses dérivés qui deviennent des tissus de moindre résistance. »

D'après de nombreux auteurs, les glandes endocrines joueraient un rôle important dans la lutte anti-toxique. Ces théories ne sont pas nouvelles, nous ne nous y attarderons pas ; nous soulignerons cependant que l'accident le plus typique, survenu après une seule injection de un centimètre cube d'une solution de cyanure de mercure à 1 p. 100, est survenu précisément chez une femme au moment de la ménopause, c'est-à-dire au moment où le fonctionnement des glandes endocrines est le plus troublé. Nous remarquons aussi que les accidents surviennent,

presque toujours, chez des femmes, lesquelles présentent plus fréquemment que les hommes des troubles endocriniens. De plus, les cas d'intolérances nous paraissent survenir plus fréquemment au printemps ou vers la fin de l'hiver, époque d'activité glandulaire plus active, venant après une période de fonctionnement ralenti ; nous croyons voir dans ce fait seul une autre preuve de l'intervention des glandes à sécrétion interne dans la génèse des phénomènes d'intolérance ; l'action endocrinienne se trouvant surmenée dans son rôle anti-toxique.

Cependant, nous devons signaler, que dans le plus grand nombre de cas, les accidents d'intolérance se sont manifestés chez des malades affaiblis ou de constitution physique insuffisante, ceci étant peut-être une conséquence d'insuffisance ou d'hypo-fonctionnement endocrinien. Nous avons remarqué déjà et signalé que beaucoup de malades se montraient également intolérants à l'égard du cyanure de mercure et d'autres médicaments tels que sels arsenicaux ou autres. Nous croyons devoir donner une autre preuve de ce fait par l'observation suivante, prise à la clinique de Dermatologie.

C..., 23 ans. Envoyé par M. le Professeur Moure, le 24 mars 1922. Réaction de Bordet-Wassermann positive. Accident primitif passé inaperçu, mais deux cicatrices restent visibles sur le prépuce. Roséole discrète. Gorge rouge avec bord antérieur de la loge amygdalienne crênelée. Polyadénopathie inguinale épitrochléenne, cervicale et sous-maxillaire. Fatigue générale.

Après trois injections intraveineuses de novarsénobenzol, le malade présente des signes manifestes d'intoxication : céphalée, vomissements, diarrhée, pouls dicrote.

Le 15 juin, on essaie le sulfarsénol par voie sous-cutanée. Deux jours après la piqûre, le malade a remarqué une éruption vésiculeuse et rouge, sur la moitié gauche du visage. Il persiste encore, le 20 juin, du gonflement des tissus avec rougeur et fine desquamation furfuracée, du type eczématoïde.

Le 20 juin, on commence une série de cyanure de mercure. Dès le soir de la première injection, le malade est pris de coliques violentes suivies de diarrhée dysentériforme, qui nécessitent l'arrêt de ce traitement.

Nous croyons devoir rapporter ce fait d'intolérance plurimédicamenteuse à quelque insuffisance organique non déterminée, éliminant l'hypothèse d'anaphylaxie, laquelle suppose une sensibilisation antérieure qui n'existe pas dans ce dernier cas et qui, de plus, ne se manifeste généralement qu'à l'égard d'une seule substance bien déterminée.

CHAPITRE V

Étude des moyens prophylactiques pour éviter les accidents.

Il résulte de cette étude que le cyanure de mercure, médicament remarquable par son efficacité, n'est cependant pas à l'abri de toute critique : son emploi n'est pas toujours aussi inoffensif qu'on pourrait le supposer.

Nous devons nous mettre en garde contre une trop grande confiance en son innocuité et nous devons soupçonner et prévenir les accidents parfois graves survenant à dose minime.

M. Milian a soutenu, devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, que l'on pouvait, par l'administration de sous-nitrate de bismuth, combattre efficacement les manifestations de l'intolérance mercurielle, provoquées par le cyanure de mercure à dose thérapeutique. L'ingestion quotidienne de 1 gr. 75 de sous-nitrate de bismuth lui a permis de faire supporter les injections intraveineuses de cyanure de mercure à des sujets particulièrement prompts à la stomatite et à l'entéro-colite. L'emploi prolongé de bismuth, à cette dose, n'offrirait pas d'inconvénients d'après l'auteur.

Nous avons vu, d'autre part, que M. Petges conseille l'emploi de l'opium pour éviter l'intolérance de l'organisme à l'égard du cyanure de mercure.

Donc, en présence d'un malade chétif, faible, chez qui nous penserons pouvoir survenir l'intoxication mercurielle, nous ordonnerons un traitement concomitant de sous-nitrate de bismuth, dans le but essentiel de protéger la

muqueuse intestinale contre une élimination trop brutale du mercure, surtout au niveau des lésions faites antérieurement par quelque processus morbide tel que l'entérite ou la dysenterie ; nous administrerons également de l'opium, suivant le conseil formulé par notre éminent Professeur, M. Pétges.

De plus, nous veillerons à l'état de la dentition de nos malades ; suivant en cela le conseil déjà ancien de Fournier de ne pas donner un atome de mercure avant d'avoir fait nettoyer la bouche du malade à fond par un dentiste, avant tout traitement. De nombreux auteurs, M. Leredde entre autres, ont particulièrement insisté sur ce point.

Toujours d'après le conseil de Fournier, nous avertirons le malade des manifestations possibles des accidents, pour les engager à bien soigner leur bouche, et à nous signaler les moindres premiers symptômes.

Avant de donner une nouvelle dose de cyanure de mercure nous examinerons notre malade, en insistant sur la recherche des premiers symptômes de la stomatite d'alarme que nous avons passés en revue.

Lorsque les circonstances le permettront, nous rechercherons les divers signes d'insuffisance hépatique ou rénale, principalement l'épreuve de l'hémoclasie digestive, qui semble très sensible à ce sujet.

De nombreux auteurs, très compétents, conseillent de faire l'injection très lentement, espérant limiter ainsi au minimum les phénomènes que nous avons précédemment imputés à l'élément cyanogène.

La dose de un centimètre cube d'une solution à 2 p. 100 nous paraît la plupart du temps dangereuse, même injectée très lentement. Nous utiliserons donc plus couramment la solution à 1 p. 100, réservant la précédente à des cas très graves, nécessitant un traitement très actif et rapidement efficace, dans les irido-choroïdites par exemple, toujours chez des malades forts, jamais chez les femmes.

Chez celles-ci, il est de toute nécessité de se montrer plus prudent ; il sera peut-être bon d'utiliser un procédé qui a déjà fait ses preuves avec l'arsénobenzol chez des sujets particulièrement sensibles, et qui consiste à pratiquer l'injection non plus dans une veine du pli du coude, mais dans une veine de la face dorsale du pied, le toxique se trouvant ainsi brassé dans une masse de sang deux à trois fois plus considérable avant d'aller imprégner les zones sensibles de l'organisme.

Des auteurs plus prudents encore, essayent la sensibilité du sujet par des doses inférieures qu'ils portent progressivement à la dose normale ; ils emploient par exemple d'abord une solution à 0,5 p. 100 pour arriver à injecter ensuite tous les jours ou tous les deux jours une solution à 1 p. 100.

Dans les cas d'idiosyncrasies à l'égard du cyanure de mercure, la solution d'adrénaline au dix millième qui donne de si bons résultats contre l'intolérance aux sels arsenicaux, ne semble pas ici efficace. Nous avons en effet constaté de la stomatite et de la diarrhée chez des malades ayant pris auparavant de l'adrénaline.

Les accidents d'ordre mercuriels sont, semble-t-il d'après nos recherches, les plus graves. M. Barthe, se rappelant que le cyanure de mercure ne coagule pas l'albumine, préconise comme antidote le polysulfure de potassium et, dans tous les cas, les boissons et les bains sulfureux.

CONCLUSIONS

En dernière analyse nous concluons que l'emploi du cyanure de mercure en thérapeutique est justifié par les résultats, souvent remarquables, que l'on en peut obtenir mais nécessite quelque prudence dans son administration.

Les accidents surviennent plus fréquemment chez les femmes.

Les accidents d'ordre cyanhydrique sont presque négligeables; on les recherchera cependant avec soin, car ils peuvent précéder les accidents d'ordre mercuriel. De plus on les limitera au minimum d'intensité par la prudence et la lenteur de l'injection.

Parmi les accidents d'ordre mercuriel, l'eutéro-colite bénigne est le plus fréquent; on l'évitera dans la grande majorité des cas par l'emploi simultané de sous-nitrate de Bismuth, suivant la méthode préconisée par M. Milian et l'emploi d'opium suivant le conseil de M. le Professeur agrégé Petges.

Les accidents scarlatiniiformes sont exceptionnels, nous ne les avons jamais contrôlés avec la méthode intraveineuse.

La stomatite légère est assez fréquente et nécessite, avec la thérapeutique appropriée d'antisepsie buccale, la suspension immédiate de tout traitement mercuriel. On l'évitera par les plus grands soins d'hygiène apportés à la bouche et aux dents.

La stomatite grave et l'entéro-colite à caractère alarmant, sont également exceptionnelles et présentent à peu près la même fréquence que nous évaluons à un cas sur 1.500 individus traités.

Telles sont les considérations et les réflexions très utiles que nous a suggéré l'étude systématique de l'emploi du cyanure de mercure en thérapeutique.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

X. ARNOZAN.

Vu :

Le Doyen,

Dr C. SIGALAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux le 11 juillet 1922.

Pour le Recteur de l'Académie,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

E. FALLOT.

BIBLIOGRAPHIE

- FOURNIER (A.). — La stomatite mercurielle. (*Union Médicale*, 1890 et 1891).
- ABADIE (Ch.). — Les injections intraveineuses des sels mercuriels solubles dans la syphilis. (*Annales de Dermatologie*, 1897).
- LANZ (A.). — Klinischer und experimentelle Beitrage zur Pathogenese der mercuriellen stomatitis und salivation. (C. R. paru dans *Annales de Dermatologie*, 1898, page 605).
- MULLER (L.). — Contribution à l'étude du traitement de la syphilis par les injections de cyanure de mercure. (Thèse de Paris, 1901).
- BROCQ (L.). — De la prédisposition morbide. (*Annales de Dermatologie*, 1901, page 200).
- ANDRAL (Dr.). — Des intolérances médicamenteuses. (Thèse de Montpellier, 1902).
- BOUZITAT. — Les injections intraveineuses des sels mercuriels dans la syphilis. (Thèse de Paris, 1902).
- RENAULT (J.). — Les injections intraveineuses de cyanure de mercure dans le traitement de la syphilis. (C. R. de la Société des Médecins des Hôpitaux de Paris, 4 juillet 1902).
- BARTHELEMY. — Traitement de la syphilis par les sels mercuriels en injections hypodermiques. (Société de Dermatologie, 3 juillet 1902).
- LEREDDE. — Soins de la bouche précédent tout traitement mercuriel. (*Presse Médicale*, 1903, n° 4, page 53).
- BALZER. — Entéro-colite aiguë consécutive à injections intraveineuses de cyanure de mercure. (Société de Dermatologie, 5 mars 1903).
- LEREDDE. — *Presse Médicale*, 1903, page 162.
- BARTHELEMY et LEVY-BING. — Accidents dus aux injections de cyanure de mercure. (*Annales de Dermatologie*, 1902, page 755).
- BURGI (E.), de Berne. — Mercure et élimination par les urines. (*Presse Médicale*, 1904, page 575).

- LE NOIR et CAMUS. — Intoxication mercurielle thérapeutique, suivie de mort. Autopsie. (Société des Médecins des Hôpitaux de Paris, séance du 12 janvier 1906).
- LASSERRE (Dr). — Le passif des injections mercurielles. (*Annales de Dermatologie*, 1908, pages 215 à 289 et 655 à 706).
- LAGARDE (Dr). — La stomatite mercurielle. Maladie fuso-spirillaire. (Thèse de Paris, 1909).
- BARTHE. — Précis de Toxicologie, page 220.
- COOKE (R.-A.). — Allergie dans l'idiosyncrasie médicamenteuse. (*Presse Médicale*, 1919, page 714).
- RENARD. — Sur un incident dû au cyanure de mercure en injection intra-veineuse. (*Presse Médicale*, 1919, page 808).
- C.-R. réunion annuelle de la Société de Neurologie, 1920.
- LAKAYE (Dr). — Intoxication par le cyanure de mercure par voie veineuse. (*Journal des Praticiens*, 1922, n° 17, page 280).
- WIDAL (F.) et ABRAMI (P.). — Épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. (*Presse Médicale*, 1920).
- GREENBERG. (Dr) — Crises sub-syncopales avec tremblement consécutives à des injections intraveineuses de cyanure de mercure. (*Annales des Maladies Vénériennes*, n° 11, 1921).
- Dr ALVAREZ SAINZ DE AJA. — Traitement intra-rachidien de la neuro-syphilis. (*Actos-Dermo-Sifiliograficas*, octobre-novembre 1920, n° 1, page 9).
- GOUGEROT et BLANSOUTIER. — Anaphylaxie mercurielle. Désensibilisation. (*Presse Médicale*, 1922. C. R. Séance de l'Association des Médecins des Hôpitaux de Paris, séance du 26 mai).
- CARLES (J.), BLANC (H.) et LEURET (Fr.). — Note relative à l'élimination par la muqueuse intestinale des médicaments injectés dans l'organisme. (Réunion de la Société de Biologie de Bordeaux, 2 mai 1922).
- BLUM et SCHWAB. — L'action diurétique des composés mercuriels. (Société de Médecine du Bas-Rhin, séance du 29 avril 1922).

